

(19)

(11) Publication number: **2000212180 A**

Generated Document.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN(21) Application number: **11012632**(51) Intl. Cl.: **C07D401/12 A61P 1/04 A61P 31/04 A61K 31/4709 A61K 31/4725 A61K 31/5377 C07D401/14 C07D413/14**(22) Application date: **21.01.99**

(30) Priority:

(43) Date of application publication: **02.08.00**

(84) Designated contracting states:

(71) Applicant: **WELFIDE CORP**(72) Inventor: **SANO MITSU HARU
YOKOYAMA YOSHIHITO
KITANI HIROYUKI
SAKURAI NOBUHIRO
EBARA HIDEJI
MIYOSHI MIE**

(74) Representative:

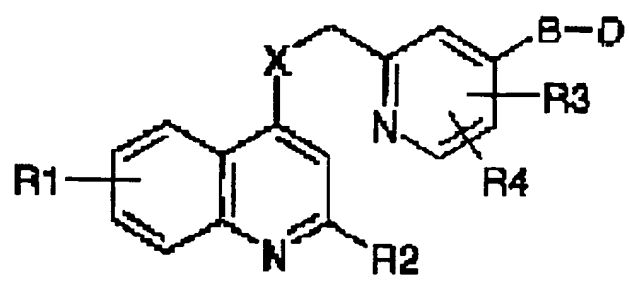
(54) **QUINOLINE
COMPOUND**

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound expressing a selective antibacterial activity against bacteria of the genus *Helicobacter* represented by *Helicobacter pylori* and useful for preventing and curing diseases such as gastritis, stomach ulcer and the likes caused by *Helicobacter* bacteria.

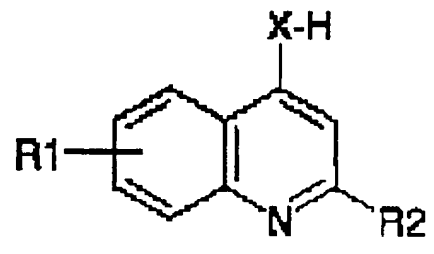
SOLUTION: This quinoline compound is a compound expressed by formula I {R1 is H, a halogen, nitro, cyano, an alkyl, an alkoxy, OH or the likes; R2 is H, a (halo)alkyl, a hydroxyalkyl or the likes; R3 and R4 are each H, a halogen or an alkyl; X is S, SO or the likes; B is O, S, SO or the likes; D is D1-E [D1 is a single bond, a (substituted) alkylene

or the likes; E is a (halo) alkoxyalkyl or the likes] or the likes}, e.g. 4-{{3-morpholinoethylthio}-2-pyridyl}methoxy}quinoline 3 hydrochloride. The compound of formula I is produced by a method, etc., for reacting a compound of formula II with a compound (an acid adduct) of formula III [W is a reaction active atom or group (e.g. a halogen)].

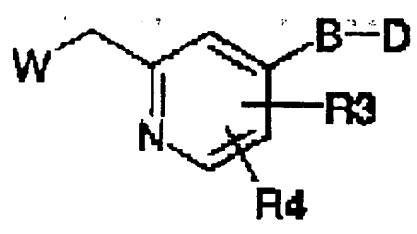


I

COPYRIGHT: (C)2000,JPO



II



III

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2000-212180
(P2000-212180A)

(43) 公開日 平成12年8月2日(2000.8.2)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)	
C 0 7 D 401/12	2 1 3	C 0 7 D 401/12	2 1 3	4 C 0 6 3
A 6 1 P 1/04		A 6 1 K 31/00	6 0 1 C	4 C 0 8 6
31/04			6 3 1 C	
A 6 1 K 31/4709		31/47	6 0 3	
31/4725			6 0 5	
審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 13 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平11-12632

(22) 出願日 平成11年1月21日(1999.1.21)

(71) 出願人 000006725

ウェルファイド株式会社

大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号

(72) 発明者 佐野 光春

福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉

富製薬株式会社九州研究所内

(72) 発明者 横山 賀人

福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉

富製薬株式会社九州研究所内

(74) 代理人 100066304

弁理士 高宮城 勝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キノリン化合物

(57) 【要約】

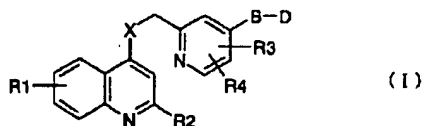
【課題】 ヘリコバクター・ピロリに対する選択的な強い抗菌作用を有し、かつ副作用の少ない抗潰瘍剤あるいは潰瘍の再燃再発防止剤を提供する。

【解決手段】 2-メチル-4-((3-メチル-4-(2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エトキシ)エトキシ)-2-ピリジル)メトキシ)キノリン等により例示されるピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩が上記課題を解決することが見出された。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(1)

【化1】

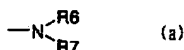


〔式中、R1は水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アルコシカルボニル、カルボキシルまたはハロアルキルを示す。R2は水素、アルキル、ハロアルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシアルキルまたはヒドロキシアルキルを示す。R3、R4は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキルを示す。XはO、S、SO、SO₂を示す。BはO、S、SO、SO₂、NR5を示す。(式中、R5は水素、アルキル、アシルを示す。)

Dが

①D1-Eの場合、D1は単結合、アルキレン、置換基を有するアルキレン、オキソを有するアルキレンを示す。Eはアルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、式

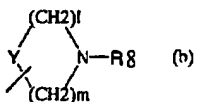
【化2】



〔式中、R6、R7は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、シクロアルキル、アシル、アルコシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、カルバモイル、モノ・ジアルキルカルバモイル、置換基を有していてもよいフェニルカルバモイル、チオカルバモイル、モノ・ジアルキルチオカルバモイル、置換基を有していてもよいフェニルチオカルバモイル、置換基を有していてもよいフェニルアルキルカルバモイル、置換基を有していてもよいフェニルアルキルチオカルバモイル、置換基を有していてもよいフェニル、置換基を有していてもよいアラールキルまたは置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルを示すか、またはR6、R7は結合して隣接する窒素原子とともに縮合していてもよい複素環を形成してもよく、当該複素環は置換基を有していてもよい。〕

または式(b)

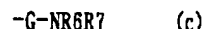
【化3】



〔式中、R8は水素、アルキル、アシル、カルボキシアルキル、置換基を有していてもよいアラールキルを示し、Yはメチレン、O、S、SO、SO₂を示し、l、mは0、1~3の整数を示す。〕により表される基を示す。Dが(L-O)p-(M-O)q-D2の場合、L、M

は置換基を有していてもよい炭素数2~10のアルキレンまたはビニレンを示し、pは1から1000の整数を示し、qは0~1000の整数を示す。D2は水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、置換基を有していてもよいフェニル、置換基を有していてもよいアラールキル、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル、または式(c)

【化4】



〔式中、Gはアルキレン、置換基を有するアルキレンを示し、R6、R7は前記の通りである。〕により表されるキノリン誘導体またはその医薬上許容し得る塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、選択的にヘリコバクター・ピロリに対し、優れた抗菌作用を有する新規なキノリン化合物またはその医薬上許容し得る塩に関する。

【0002】

【従来の技術】ヘリコバクター・ピロリ(Helicobacter pylori: 以下、H. pyloriと称することもある)は、活動性慢性胃炎患者の胃粘膜から分離されたグラム陰性細菌である(Warren, J.R. & Marshall B.J. Lancet i: 1273-1275, 1983)。本菌は胃・十二指腸潰瘍患者より高率に分離されること、ヒトボランティアによる感染実験から明らかな活動性胃炎の所見を呈すること(Morris, A. & Nicholason G. Am. J. Gastroenterology 82: 192-199, 1987)、およびH. pylori感染実験動物でもヒトに類似した胃炎の症状を呈することなどから、上部消化管疾患との関連性はかなり明白になってきた。また最近では胃ガンの重要なリスクファクターとしても注目されている(Parsonnet J. et al. N. Eng. J. Med. 325: 1127-1131, 1991)。

【0003】H. pyloriによる胃・十二指腸潰瘍の発症機序は明らかにされていないが、本菌の感染によって生じる背景胃粘膜の細胞障害が一因と考えられている。菌側の発症要因と宿主側の免疫応答の面から検討されている。菌側の要因としては菌の産生するウレアーゼによって生じるアンモニアの細胞障害性(Hazell S. L., Lee A. Lancet ii: 15-17, 1986)のほか、プロテアーゼ、リパーゼの粘液層の分解による攻撃因子に対する防御能の低下(Sarosiek J. Slomiany A. & Slomiany B. L. Scand. J. Gastroenterol. 23: 585-590, 1988)、空胞化サイトトキシン(VacA Cag A)による直接的な細胞障害性などが知られている(Figura N. Guglielmetti O., Rossolini A. et al. J. Clin Microbiol. 27: 225, 1989; Cover T. L., Dooley C. P. & Blaser M. J. Infection and Immunity 58: 603, 1990; Cover T. L. & Blaser M. J. J. Biol. Chem. 267: 10570, 1992)。一方H. pylori感染が宿主の免疫系を刺激していることは血清中

にH. pylori の病原因子に対する特異抗体を誘導していること、H. pylori 感染胃粘膜に多核白血球、マクロファージ、リンパ球などの炎症細胞の浸潤が見られることから明らかである。また最近H. pylori 感染胃粘膜において、顕著なインターロイキン8の産生亢進が見られ、多核白血球を遊走、活性化することが報告されている(Crabtree J. E. Wyatt J. I. Trejdosiewicz L. K. et al. J. Clin. Pathol. 47 : 61 1994)。以上のようにH. pylori 感染による胃粘膜障害の発症には菌の障害性因子と持続感染によって誘導される免疫応答が相互に関連していると考えられている。

【0004】近年、胃潰瘍や十二指腸潰瘍の治療はめざましい発展を遂げた。しかし、薬剤の減量や中止により再発し易いことや、薬剤抵抗性の難治性潰瘍症が問題となっている。H. pylori の胃・十二指腸疾患における関与が指摘されるにつれ、H. pylori に抗菌力を持つ薬剤の投与による除菌の試みが検討されるようになってきた(Chiba N. et al. Am. J. Gastroenterology 87 : 1716-1727, 1992)。

【0005】H. pylori を除菌することにより、消化性潰瘍の再燃・再発を有意に抑制するという事実は両者の関係を裏付けるものであり、1994年に「全てのH. pylori 陽性の消化性潰瘍は初発・再発を問わず胃酸分泌抑制剤に抗菌薬を併用して除菌すべきである」というNIHの統一見解が出された。また最近では、本菌は胃癌発生に繋がる病態の原因として、WHO発癌物質の分類のGroup 1(確実な発癌物質)と設定され、両者の関係が広く認知されつつある。さらには胃癌で胃切除を施行された患者の胃癌の再発を抑制したとの報告もある。

【0006】H. pylori に対する抗菌活性は、抗菌薬の中でも、特にアモキシシリンおよびクラリスロマイシンが良好な活性を示す。またオメプラゾールなどのプロトンポンプ阻害薬にも弱いながらも抗菌活性が見られるが、シメチジン、ファモチジンなどのH₂受容体拮抗薬には認められない。しかし、このような抗菌活性を示す薬剤も単独投与ではその臨床効果は弱い。

【0007】このような背景から、現在精力的に除菌療法の検討がなされているが、完全な除菌療法の確立に至るにはなお多くの問題も残されている。たとえばビスマスに抗菌剤を2剤併用した古典的なtriple therapyは除菌効果も高いことから、欧米を中心に検討されてきたが、下痢、中枢性毒性などの副作用が高率に発現すること、ビスマスは日本では抗潰瘍剤として認可されていない等の問題を含んでいる。この除菌法より副作用の少ない治療法が検討され、胃酸分泌抑制剤に抗菌剤を1剤

(アモキシシリンまたはクラリスロマイシン等)併用したdual therapy、2剤(アモキシシリン、クラリスロマイシン、またはニトロイミダゾール系抗菌剤のいずれか2剤)併用したnew triple therapy等が試みられている。dual therapyでは、副作用の発現率は低いが、

除菌率も古典的triple therapyに及ばないこと、アモキシシリンはペニシリンアレルギーの患者には使用できないこと、クラリスロマイシンでは除菌に失敗すると耐性菌の出現率が高率となること、new triple therapyは高い除菌効果を示すものの、副作用の発現率が高率となることが問題点として挙げられる。これらいずれの除菌法も、H. pylori 以外の細菌にも抗菌力を有する抗菌剤を大量に使用するために、腸内細菌に影響を及ぼし下痢の発現率が高くなる。さらに、一部の患者では口腔内常在菌への影響による口腔内カンジダ症等が発症することが知られている等、安全で確実な除菌法の確立にはいまだ至っていない。

【0008】しかし、H. pylori を除菌することの有用性を述べた報告は多く、除菌により難治性潰瘍が治癒し、潰瘍の再発を抑えたという見解で一致している。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】以上のような点を考慮すると、H. pylori に選択的な抗菌力を有し、かつ副作用の少ない抗潰瘍剤の開発が望まれている。また潰瘍の治癒という観点から、H. pylori 抗菌作用を有すると同時に胃酸抑制作用をも有する薬剤がさらに望ましいことはいうまでもない。

【0010】H. pylori に対して抗菌活性を有するベンズイミダゾール化合物が特開平2-209809号公報、特開平3-38523号公報、特開平3-48680号公報、特開平3-52887号公報、特開平3-52812号公報、特開平6-100449号公報、国際公開WO92/12976号公報、国際公開WO93/24480号公報、国際公開WO95/11897号公報、国際公開WO95/34554号公報、特開平10-87629号公報、国際公開WO98/04529号公報、国際公開WO94/10164号公報などに記載されている。

【0011】一方、ある種のキノリン化合物が胃疾患予防・治療剤として有用であることが特開昭62-209062号公報により記載されている。しかし、これらの化合物がH. pylori に選択的で優れた抗菌活性を有することは知られていない。したがって、H. pylori に選択的で優れた抗菌活性を有する新規な化合物の創製が望まれている。

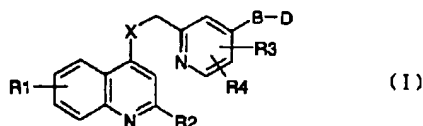
【0012】

【課題を解決するための手段】上記の課題を解決するために、本発明者らは種々研究を重ねてきたところ、H. pylori に対して選択的で優れた抗菌作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0013】すなわち、本発明は一般式(I)

【0014】

【化5】



【0015】〔式中、R1は水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アルコキシカルボニル、カルボキシルまたはハロアルキルを示す。R2は水素、アルキル、ハロアルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシアルキルまたはヒドロキシアルキルを示す。R3、R4は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキルを示す。XはO、S、SO、SO₂を示す。BはO、S、SO、SO₂、NR5を示す。(式中、R5は水素、アルキル、アシルを示す。)

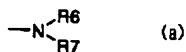
Dが

①D1-Eの場合、D1は単結合、アルキレン、置換基を有するアルキレン、オキソを有するアルキレンを示す。Eはアルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、式

(a)

【0016】

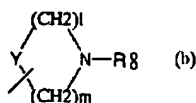
【化6】



【0017】〔式中、R6、R7は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、シクロアルキル、アシル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、カルバモイル、モノ・ジアルキルカルバモイル、置換基を有していてもよいフェニルカルバモイル、チオカルバモイル、モノ・ジアルキルチオカルバモイル、置換基を有していてもよいフェニルチオカルバモイル、置換基を有していてもよいフェニルアルキルカルバモイル、置換基を有していてもよいフェニルアルキルチオカルバモイル、置換基を有していてもよいフェニル、置換基を有していてもよいアラールキルまたは置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルを示すか、またはR6、R7は結合して隣接する窒素原子とともに縮合していてもよい複素環を形成してもよく、当該複素環は置換基を有していてもよい。〕または式(b)

【0018】

【化7】



【0019】〔式中、R8は水素、アルキル、アシル、カルボキシアルキル、置換基を有していてもよいアラールキルを示し、Yはメチレン、O、S、SO、SO₂を示し、l、mは0、1~3の整数を示す。〕により表される基を示す。Dが(L-O)^p-(M-O)^q-D2の

場合、L、Mは置換基を有していてもよい炭素数2~10のアルキレンまたはビニレンを示し、pは1から1000の整数を示し、qは0~1000の整数を示す。D2は水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、置換基を有していてもよいフェニル、置換基を有していてもよいアラールキル、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル、または式(c)

【0020】

【化8】



【0021】〔式中、Gは置換基を有していてもよいアルキレンを示し、R6、R7は前記の通りである。〕により表されるキノリン誘導体またはその医薬上許容し得る塩、に関する。

【0022】

【発明の実施の形態】一般式(I)におけるそれぞれの基の具体例は次の通りである。R1において、ハロゲンとしては塩素、フッ素、臭素、ヨウ素などが例示される。アルキルとしてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、デシル、ドデシル、オクタデシル、エイコシルなどの炭素数1~20のアルキルが挙げられ、好ましくは炭素数1~5のアルキルであり、特に好ましくは炭素数1~3のアルキルである。アルコキシとしてはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、オクチルオキシ、デシルオキシ、ドデシルオキシ、オクタデシルオキシ、エイコシルオキシなどの炭素数1~20のアルコキシが例示され、好ましくは炭素数1~5のアルコキシであり、特に好ましくは炭素数1~3のアルコキシである。アルコキシカルボニルとしてはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル、デシルオキシカルボニル、ドデシルオキシカルボニル、オクタデシルオキシカルボニル、エイコシルオキシカルボニルなどの炭素数2~20のアルコキシカルボニルが挙げられる。ハロアルキルとしてはトリフルオロメチル、ジフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,3,3-トリフルオロプロピル、1,1,2,2-テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル、ヘプタフルオロプロピル、ヘキサフルオロイソプロピル、2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフルオロブチル、2-クロロエチル、3-クロロプロピル、2-ブロモエチル、3-ブロモプロピルな

どの炭素数1~10のハロアルキルが例示され、好ましくは炭素数1~5のハロアルキルであり、特に炭素数1~3のハロアルキルである。R1としては水素が好ましい。

【0023】R2において、アシルオキシアルキルとはアセチルオキシメチル、プロピオニルオキシメチル、2-アセチルオキシエチル、3-アセチルオキシプロピル、4-アセチルオキシブチルなどのアルカノイルオキシアルキル、または、ベンゾイルオキシメチル、2-ベンゾイルオキシエチル、フェニル基にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノから選ばれる1~3個の置換基を有するベンゾイルオキシメチル、2-ベンゾイルオキシエチルなどのベンゾイルオキシアルキルを示す。アルコキシアルキルとはメトキシメチル、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、4-メトキシブチル、2-エトキシエチル、3-エトキシブチルなど、特に炭素数1~10のアルコキシが炭素数1~10のアルキルに結合したものを示す。ヒドロキシアルキルとはヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチルなどの炭素数1~5のヒドロキシアルキルを示す。アルキル、ハロアルキルとしては前記と同様のものが例示される。R2としては水素、メチルが好ましく、特にメチルが好ましい。

【0024】R3、R4において、ハロゲン、アルキルとしては前記と同様のものが例示される。R3としては3-メチルが好ましく、R4としては水素が好ましい。

【0025】BにおけるR5としては水素、アルキル、アシルが例示される。アルキルとしては前記と同様のものが例示される。アシルとしてはアセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、ブチリル、ピバロイル、バレリルなどの炭素数1~5のアルカノイルまたはベンゾイルが挙げられる。

【0026】D1におけるアルキレンとしてはメチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン、テトレメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン、デカメチレンなどの炭素数1~10のアルキレンが例示される。置換基を有するアルキレンの置換基としてはヒドロキシ、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、カルボキシル、カルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ジプロピルカルバモイルなどが挙げられる。オキソを有するアルキレンとしては $-CH_2CO-$ 、 $-CH_2CH_2CO-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CO-$ などが挙げられる。

【0027】Eにおけるアルコキシアルキルとしては前

記と同様なものが例示される。ハロアルコキシアルキルとしてはトリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、2,3,3-トリフルオロプロポキシ、1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、3,3,3-トリフルオロプロポキシ、2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ、ヘプタフルオロプロポキシ、2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフルオロプロポキシ、2-クロロエトキシ、3-クロロプロポキシ、2-ブロモエトキシ、3-ブロモプロポキシなどの炭素数1~10のハロアルコキシが炭素数1~6のアルキルに置換したハロアルコキシアルキルを示す。好ましくは炭素数1~5のハロアルコキシが置換したハロアルコキシアルキルであり、特に炭素数1~3のハロアルコキシが置換したハロアルコキシアルキルである。

【0028】R6、R7におけるアルキル、アシル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシアルキルとしては前記と同様のものが例示される。置換基を有していてもよいフェニル、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよいフェニルカルバモイル、置換基を有していてもよいフェニルチオカルバモイル、置換基を有していてもよいフェニルアルキルカルバモイル、置換基を有していてもよいフェニルアルキルチオカルバモイルまたは置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルの置換基としては、それぞれハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノから選ばれる1~3個の基があげられる。シクロアルキルとはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの炭素数3~7のシクロアルキルを示す。置換基を有していてもよいフェニルアルキルカルバモイルとは前記置換基を有していてもよいアラルキルがカルバモイルに置換したものであって、ベンジルカルバモイル、1-フェニルエチルカルバモイル、2-フェニルエチルカルバモイル、3-フェニルプロピルカルバモイル、4-フェニルブチルカルバモイル、6-フェニルヘキシルカルバモイル、8-フェニルオクタイルカルバモイルなどを示す。置換基を有していてもよいフェニルアルキルチオカルバモイルとは前記置換基を有していてもよいアラルキルがチオカルバモイルに置換したものであって、ベンジルチオカルバモイル、1-フェニルエチルチオカルバモイル、2-フェニルエチルチオカルバモイル、3-フェニルプロピルチオカルバモイル、4-フェニルブチルチオカルバモイル、6-フェニルヘキシルチオカルバモイル、8-フェニルオクタイルチオカルバモイルなどを示す。置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルとは炭素数1~4のアルキルにフリル、チエニル、ピリジル、ピリミジルなどのヘテロアリールが置換したものを示し、たとえば2

ーテニル、3-テニル、フルフリル、3-フリルメチル、2-、3-または4-ピリジルメチル、2-ピリミジニルメチルなどが例示される。置換基を有していてもよいアラルキルのアラルキルとはベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、6-フェニルヘキシル、8-フェニルオクチルなどのフェニルが置換した炭素数1~8のアラルキルを示す。モノ・ジアルキルカルバモイルとはN-メチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N-メチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N-メチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイルなど、特に炭素数1~10のモノ・ジアルキルカルバモイルを示す。モノ・ジアルキルチオカルバモイルとはN-メチルチオカルバモイル、N, N-ジメチルチオカルバモイル、N-メチルチオカルバモイル、N, N-ジメチルチオカルバモイル、N-メチルチオカルバモイル、N, N-ジメチルチオカルバモイル、N-エチルチオカルバモイル、N, N-ジエチルチオカルバモイルなど、特に炭素数1~10のモノ・ジアルキルチオカルバモイルを示す。アルコキシカルボニルアルキルとしてはメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、プロポキシカルボニルエチル、イソプロポキシカルボニルエチル、ブトキシカルボニルメチル、イソブトキシカルボニルエチル、第3級ブトキシカルボニルメチル、ペンチルオキシカルボニルメチル、ヘキシルオキシカルボニルメチル、オクチルオキシカルボニルメチル、デシルオキシカルボニルメチルなど、特に炭素数2~10のアルコキシカルボニルが炭素数1~4のアラルキルに結合したものが例示される。カルボキシアルキルとしてはカルボキシメチル、2-カルボキシエチル、3-カルボキシプロピル、4-カルボキシブチルなどの炭素数2~5のカルボキシアルキルが挙げられる。R6, R7が結合して隣接する窒素原子とともに形成される縮合していてもよい複素環としては1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、4-アルキル-1-ピペラジニル、4-フェニル-1-ピペラジニル、4-置換フェニル-1-ピペラジニル、4-アラルキル-1-ピペラジニル、4-置換アラルキル-1-ピペラジニル、4-アシル-1-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、イソインドリン-2-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルなどが例示される。モルホリノ、チオモルホリノにはアルキル、カルボキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニルなどが置換されていてもよく、ピペラジンの4位に置換するアルキル、アラルキル、アシルとしては、前記と同様のものが例示され、フェニル、アラルキルの置換基としてはハロゲン、アルキル、アルコキシなどが例示される。またイソインドリン環および1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン環上にはハロゲン、アルキ

ル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、オキソから選ばれる1から3個の任意の組み合わせの置換基によって置換されていてもよい。R8におけるアルキル、アシル、カルボキシアルキル、置換基を有していてもよいアラルキルとしては前記と同様なものが例示される。Dにおけるpは好ましくは1から10であり、qはこのましくは0から10である。L, Mにおける置換基を有していてもよい炭素数2~10のアラルキレンとしてはD1のアラルキレンのうちメチレンを除いたエチレン、プロピレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン、デカメチレンなどの炭素数2~10のアラルキレンが例示される。そのアラルキレンの置換基としてはヒドロキシ、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、カルボキシル、カルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ジプロピルカルバモイルなどが挙げられる。D2におけるアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、置換基を有していてもよいフェニル、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルとしては前記と同様なものが例示される。Gにおけるアラルキレン、置換基を有するアラルキレンとしては前記と同様なものが例示される。

【0029】一般式(I)の化合物の製薬上許容し得る塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、ラマル酸塩、マロン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩などの酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩があげられる。また、本発明の化合物は水和物(半水和物、1水和物、セスキ水和物など)や溶媒和物としても存在し、これらも本発明に包含される。また、一般式(I)の化合物が不斉炭素を有する場合には少なくとも2種の光学異性体が存在する。これらの光学活性体およびそのラセミ体は本発明に包含される。更に、シス体、トランス体の幾何異性体もしくはその混合物も本発明に含まれる。

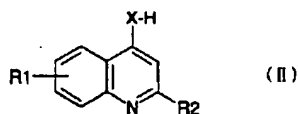
【0030】一般式(I)の化合物は、次のようにして製造することができる。

方法

既知の方法により得られる一般式(II)

【0031】

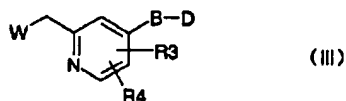
【化9】



【0032】(式中、各記号は前記と同義である。)により表される化合物と一般式(III)により表される化合物と

【0033】

【化10】



【0034】(式中、Wは反応活性な原子または基(ハロゲンまたはメタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどのスルホニルオキシ基など)を示し、他の各記号は前記と同義である。)により表される化合物、またはその酸付加塩を反応させることにより、一般式(III)により表される化合物が得られる。

【0035】一般式(III)の化合物と一般式(III)の化合物との反応は通常、反応不活性な溶媒(水またはメタノール、エタノール、ジメチルホルムアミドなど、あるいはそれらの混合溶媒で、好ましくは水性エタノール)中、塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、金属ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンなど)の存在下、約0℃から用いた溶媒の沸点までの温度、好ましくは20℃~80℃で、約10分から24時間、好ましくは30分から7時間で進行する。また、一般式(III)の化合物の酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩などがあげられる。

【0036】次に、一般式(III)の化合物中、X、B、YがSOまたはSO₂である化合物は、X、B、YがSである一般式(III)の化合物を酸化反応に付することにより製造される。酸化反応に用いられる酸化剤としては、メタクロロ過安息香酸、過酢酸、トリフルオロ過酢酸、過マレイン酸、超酸化カリウム、亜臭素酸ナトリウム、次亜臭素酸ナトリウム、過酸化水素などがあげられる。反応は通常、反応に不活性な溶媒(水またはジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミドあるいはそれらの混合溶媒)中、有機酸(干酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、マレイン酸、フマル酸、マロン酸、コハク酸、安息香酸、メタクロロ安息香酸、p-ニトロ安息香酸、フタル酸など)の存在下、-70℃から用いた溶媒の沸点までの温度、好ましくは-50℃から室温、より好ましくは-20℃~0℃で、約5分から24時間、好ましくは約5分から20時間で行うか、あるいは水またはエタノール、メタノール、プロパノールなどのアルコール系溶媒中、塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウ

ムなどの水酸化アルカリ)の存在下、-70℃から用いた溶媒の沸点までの温度、通常-50℃から室温、好ましくは-20℃~10℃で、約5分から24時間、好ましくは1時間から10時間で行う。

【0037】この場合、一般式(III)の化合物中、窒素原子を有する化合物がN-オキシド化された化合物が合成されることがあるが、本発明化合物にはこれらのN-オキシド体も包含されるものである。

【0038】このようにして得られる本発明化合物は再結晶法、カラムクロマト法などの常法により単離精製することができる。得られる生成物がラセミ体であるときは、たとえば光学活性な酸との塩の分別再結晶により、もしくは光学活性な担体を充填したカラムを通すことにより、所望の光学活性体に分割することができる。個々のジアステレオマーは分別結晶化、クロマトグラフィーなどの手段によって分離することができる。これらは光学活性な原料化合物などを用いることによっても得られる。また、立体異性体は再結晶法、カラムクロマト法などにより単離することができる。

【0039】本発明の一般式(III)の化合物は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、マロン酸、リンゴ酸、酒石酸、コハク酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などと常法により処理することにより前記した酸付加塩とすることができる。また、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムなどと反応させることにより対応する金属塩が得られる。さらに、得られた本発明化合物の結晶が無水物である場合、本発明化合物を水、含水溶媒またはその他の溶媒と処理することにより、水和物、溶媒和物とすることができる。

【0040】本発明の一般式(III)の化合物およびその医薬上許容し得る塩は、H. pyloriに代表されるヘリコバクター属の菌に対して選択的に抗菌活性を示すことから、ヘリコバクター菌に起因する胃炎、胃潰瘍などの各種疾患の予防および治療に有効である。すなわち、本発明の化合物およびその医薬上許容し得る塩は、ヒトを含む哺乳動物に対して、ヘリコバクター属菌に起因する各種疾患の予防および治療、潰瘍の再燃再発防止、嘔吐の抑制、ノン-アルサージスペプシア(Non-ulcer dyspepsia)の予防および治療、腫瘍(胃癌など)の予防および治療に使用される。また、本発明の一般式(III)の化合物およびその医薬上許容し得る塩は消化器系疾患(胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、下痢、大腸炎など)の予防および治療薬として有用である。さらに、低毒性で、かつ酸などに対し安定であるなどの特性を有する。

【0041】更に、本発明は、2剤および新3剤併用療法にみられるように、本発明の一般式(III)の化合物またはその医薬上許容し得る塩と抗潰瘍薬、望ましくはプロトンポンプ阻害剤とを併用することより、または、本

発明の化合物またはその医薬上許容し得る塩と抗潰瘍薬と抗生物質もしくは抗原虫薬とを併用することにより、それぞれの薬物単独で得られるより明らかに優れた除菌効果、抗潰瘍効果、および潰瘍の再燃・再発防止効果が得られる。

【0042】本発明の一般式(1)の化合物またはその医薬上許容し得る塩と共に本発明に用いられる抗潰瘍薬としては、プロトンポンプ阻害剤、ヒスタミンH₂拮抗剤、防御因子増強剤などが挙げられる。プロトンポンプ阻害剤の具体例としては、オメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾールナトリウムなどが挙げられる。ヒスタミンH₂拮抗剤の具体例としては、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ロキサチジンなどが挙げられる。防御因子増強剤の具体例としては、塩酸セトラキセート、スクラルファート、エカバピド、プロスタグランジン誘導体(ミソプロストール、オルノプロスチールなど)などが挙げられる。

【0043】また、本発明の化合物またはその医薬上許容し得る塩および抗潰瘍薬と共に、抗生物質もしくは抗原虫薬が用いられる。抗生物質の具体例としては、特に抗菌性の抗生物質、例えばアモキシシリン、クラリスロマイシン、アンピシリンまたはそのプロドラッグなどが挙げられる。抗原虫薬の具体例としては、メトロニダゾール、チニダゾールなどが挙げられる。これら薬剤は好ましくは市販の製剤を使用することができる。

【0044】投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬剤の組合せ、患者の胃炎・消化性潰瘍の種類や症状によって適宜に選択されるが、抗H. pylori作用を有する本発明の一般式(1)の化合物またはその医薬上許容し得る塩は、成人0.1~50mg/kg/日、好ましくは0.3~10mg/kg/日を投与することができる。一方、併用される抗潰瘍薬は、プロトンポンプ阻害剤の場合は0.01~10mg/kg/日、好ましくは0.1~1.0mg/kg/日投与される。ヒスタミンH₂拮抗剤の場合は0.1~100mg/kg/日、好ましくは1~10mg/kg/日投与される。防御因子増強剤の場合は1.0~100mg/kg/日、好ましくは10~50mg/kg/日投与される。また、併用される抗生物質は0.1~100mg/kg/日、好ましくは5~30mg/kg/日、抗原虫薬は0.1~100mg/kg/日、好ましくは1~10mg/kg/日投与される。

【0045】本発明化合物を医薬として用いる場合、本発明化合物は製剤上許容し得る担体(賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤、溶解補助剤など)と混合して医薬組成物とされ、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤、点眼剤、眼軟膏剤等の製剤として

経口または非経口に適した形態で処方される。

【0046】固体製剤とする場合は、担体として、例えばショ糖、乳糖、セルロース糖、D-マンニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トランガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、リン酸カルシウム、ソルビトール、グリシン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、グリセリン、ポリエチレングリコール、炭酸水素ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどが用いられる。さらに、錠剤は必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、腸溶性コーティング錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができる。

【0047】半固体製剤とする場合は、担体として、動植物性油脂(オリーブ油、トウモロコシ油、ヒマシ油など)、鉱物性油脂(ワセリン、白色ワセリン、固形パラフィンなど)、ロウ類(ホホバ油、カルナバロウ、ミツロウなど)、部分合成もしくは全合成グリセリン脂肪酸エステル(ラウリル酸、ミリスチン酸、パルミチン酸など)等が用いられる。これらの市販品の例としては、ウイテプゾール(ダイナミッドノーベル社製)、ファーマゾール(日本油脂社製)などが挙げられる。

【0048】液体製剤とする場合は、担体として、例えば塩化ナトリウム、グルコース、ソルビトール、グリセリン、オリーブ油、プロピレングリコール、エチルアルコールなどが挙げられる。特に注射剤とする場合は、無菌の水溶液、例えば生理食塩水、等張液、油性液、例えばゴマ油、大豆油が用いられる。また必要により適当な懸濁化剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、非イオン性界面活性剤、溶解補助剤、例えば安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどを併用してもよい。

【0049】また、上記の医薬組成物は、更に、抗潰瘍薬を含有、または抗潰瘍薬および抗生物質もしくは抗原虫薬を含有してもよい。

【0050】

【0051】

【実施例】以下、実施例、製剤処方例および実験例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

【0052】実施例1

2-クロロメチル-3-メチル-4-(2-モルホリノエチルチオ)ピリジン3.96gと4-ヒドロキシキノリン2.0gをDMF 30mLに溶解させ、K₂CO₃ 2.86gを加え、60~70℃で1時間攪拌した。反応終了後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗したのち無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィーに付し、 $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=98:2$ で留出したのち、エタノール性塩酸を加えて塩酸塩とした。粗体を $\text{EtOH}-\text{MeOH}$ より再結晶を行い、4-[[3-メチル-4-(2-モルホリノエチルチオ)-2-ピリジル]メトキシ]キノリン・3塩酸塩の白色結晶0.85gを得た。融点 $142\sim145^\circ\text{C}$ /分解

実施例2

2-クロロメチル-3-メチル-4-[[2-[(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチルチオ]ピリジン]塩酸塩1.0gと4-ヒドロキシキ-2-メチルキノリン0.45gをDMF30mLに溶解させ、 K_2CO_3 0.4gを加え、 $60\sim70^\circ\text{C}$ で一晩攪拌した。反応終了後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗したのち無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=98:2$ で留出したのち、1PEで結晶化させた。粗体を1PEで再結晶し、2-メチル-4-[[3-メチル-4-[[2-[(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチルチオ]-2-ピリジル]メトキシ]キノリン]の白色結晶0.394gを得た。融点 $77\sim78^\circ\text{C}$

【0053】上記実施例と同様にして、以下の化合物を得た。

実施例3

4-[[3-メチル-4-[[2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)エチルチオ]-2-ピリジル]メトキシ]キノリン]・3塩酸塩。融点 $77\sim78^\circ\text{C}$

実施例4

シス-4-[[4-[[2-(2,6-ジメチルモルホリノ)エチルチオ]-3-メチル-2-ピリジル]メトキシ]キノリン]・3塩酸塩。融点 $151\sim152^\circ\text{C}$ /分解

実施例5

2-メチル-4-[[3-メチル-4-(2-モルホリノエチルチオ)-2-ピリジル]メチルチオ]キノリン・3塩酸塩。融点 $195\sim198^\circ\text{C}$ /分解

実施例6

4-[[3-メチル-4-[[2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)エトキシ]-2-ピリジル]メトキシ]キノリン]・3塩酸塩。融点 $154\sim156^\circ\text{C}$

実施例7

2-メチル-4-[[3-メチル-4-(2-モルホリノエトキシ)-2-ピリジル]メトキシ]キノリン・3塩酸塩。融点 $141\sim143^\circ\text{C}$

実施例8

2-メチル-4-[[3-メチル-4-[[2-[(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エトキシ]エトキシ]-2-ピリジル]メトキシ]キノリン]・2塩酸

塩。融点 $142\sim144^\circ\text{C}$

実施例9

2-メチル-4-[[3-メチル-4-[[2-[(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチルチオ]-2-ピリジル]メチルチオ]キノリン]・2塩酸塩。融点 $121\sim124^\circ\text{C}$ /分解

実施例10

4-[[4-[[2-(2-メトキシエトキシ)エチルチオ]-3-メチル-2-ピリジル]メトキシ]-2-メチルキノリン]・2塩酸塩。融点 $145\sim148^\circ\text{C}$ /分解

実施例11

4-[[4-[[2-[[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エチルチオ]-3-メチル-2-ピリジル]メトキシ]-2-メチルキノリン]・2塩酸塩。融点 $132\sim134^\circ\text{C}$ /分解

実施例12

4-[[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ-3-メチル-2-ピリジル]メトキシ]-2-メチルキノリン]・3塩酸塩。融点 $163\sim167^\circ\text{C}$

実施例13

4-[[4-[[2-[[2-[[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エチルチオ]-3-メチル-2-ピリジル]メトキシ]-2-メチルキノリン]・2塩酸塩。融点 $138\sim140^\circ\text{C}$ /分解

実施例14

4-[[4-[[2-[[2-[[2-[[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチルチオ]-3-メチル-2-ピリジル]メトキシ]-2-メチルキノリン]・2塩酸塩。融点 $114\sim116^\circ\text{C}$ /分解

実施例15

4-[[4-[[2-[[2-[[2-[[2-[[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチルチオ]-3-メチル-2-ピリジル]メトキシ]-2-メチルキノリン]・2塩酸塩。融点 $114\sim116^\circ\text{C}$ /分解

実施例16

4-[[4-[[2-[[2-[[2-[[2-[[2-[[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチルチオ]-3-メチル-2-ピリジル]メトキシ]-2-メチルキノリン]・2塩酸塩。融点 $100\sim102^\circ\text{C}$ /分解

実施例17

4-[[4-[[2-[[2-[[2-[[2-[[2-[[2-[[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチルチオ]-3-メチル-2-ピリジル]メトキシ]-2-メチルキノリン]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2.40 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.21 (t, 2H), 3.37 (s, 3H), 5.2-3.56 (m, 2H), 3.64-3.66 (m, 26H), 5.43 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.63

(t, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.33 (d, 1H).

実施例18

8-メトキシ-2-メチル-4-[(3-メチル-4-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ]エチルチオ]-2-ピリジル)メトキシ]キノリン・2 蔭酸塩. 融点120-122℃

実施例19

8-シアノ-2-メチル-4-[(3-メチル-4-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ]エチルチオ]-2-ピリジル)メトキシ]キノリン. 融点93-95℃

実施例20

6-シアノ-2-メチル-4-[(3-メチル-4-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ]エチルチオ]-2-ピリジル)メトキシ]キノリン. 融点100-102℃

実施例21

6-メトキシ-2-メチル-4-[(3-メチル-4-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ]エチルチオ]-2-ピリジル)メトキシ]キノリン・2 蔭酸塩. 融点105-107℃

実施例22

エチル 2-メチル-4-[(3-メチル-4-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ]エチルチオ]-2-ピリジル)メトキシ]キノリン-6-カルボキシレート. 融点91-92℃

実施例23

エチル 2-メチル-4-[[3-メチル-4-(2-モルホリノエチルチオ)-2-ピリジル]メトキシ]キノリン-6-カルボキシレート. 融点148-149℃

実施例24

4-[[3-メチル-4-(2-モルホリノエチルチオ)-2-ピリジル]メトキシ]-2-キノリンメタノール. 融点160-161℃

実施例25

(4-[[3-メチル-4-(2-モルホリノエチルチオ)-2-ピリジル]メトキシ]-2-キノリン-2-イル)メチルアセテート. 融点112-113℃

実施例26

2-メトキシメチル-4-[[3-メチル-4-(2-

モルホリノエチルチオ)-2-ピリジル]メトキシ]キノリン・3 蔭酸塩. 融点145-146℃/分解

実施例27

2-メチル-4-[(3-メチル-4-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ]エチルチオ]-2-ピリジル)メトキシ]キノリン-6-カルボン酸. 融点206-207℃

実施例28

2-メチル-4-[[3-メチル-4-(2-モルホリノエチルチオ)-2-ピリジル]メトキシ]キノリン-6-カルボン酸・2 蔭酸塩. 融点171-173℃/分解

実施例29

2-メチル-4-[(3-メチル-4-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ]エチルチオ]-2-ピリジル)メトキシ]キノリン-7-カルボン酸. 融点156-157℃

実施例30

2-メチル-4-[(3-メチル-4-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ]エチルチオ]-2-ピリジル)メトキシ]キノリン-8-カルボン酸. 融点134-135℃

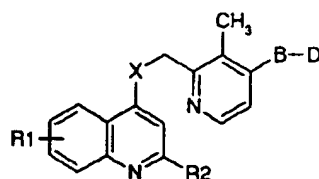
実施例31

EtOH 100 mLにNaO. 46 gを加えたのち、4-ヒドキシキノリン1.45 gを加え、室温で30分間攪拌した。次に2-クロロメチル-3-メチル-4-[[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ]エチルチオ]ピリジン・塩酸塩3.64 gを加え、同温度で6時間攪拌した。反応終了後、EtOHを留去し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗したのち無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl₃:MeOH=98:2で留出したのち、EtOHで再結晶し、4-[[3-メチル-4-[[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エトキシ]エチルチオ]-2-ピリジル)メトキシ]キノリンの白色結晶0.064 gを得た。融点55-58℃

【0054】上記実施例で合成された化合物を下記表に示す。

【0055】

【表1】



実施例 No.	R1	R2	X	B-D
1	H	H	O	
2	H	Me	O	S(CH ₂ CH ₂ O)2CH ₂ CF ₃
3	H	H	O	
4	H	H	O	
5	H	Me	S	
6	H	H	O	
7	H	Me	O	
8	H	Me	O	O(CH ₂ CH ₂ O)2CH ₂ CF ₃
9	H	Me	S	S(CH ₂ CH ₂ O)2CH ₂ CF ₃
10	H	Me	O	S(CH ₂ CH ₂ O)2CH ₃
11	H	Me	O	S(CH ₂ CH ₂ O)3CH ₃
12	H	Me	O	
13	H	Me	O	S(CH ₂ CH ₂ O)4CH ₃
14	H	Me	O	S(CH ₂ CH ₂ O)5CH ₃
15	H	Me	O	S(CH ₂ CH ₂ O)6CH ₃
16	H	Me	O	S(CH ₂ CH ₂ O)7CH ₃
17	H	Me	O	S(CH ₂ CH ₂ O)8CH ₃
18	8-MeO	Me	O	S(CH ₂ CH ₂ O)2CH ₂ CF ₃
19	8-CN	Me	O	S(CH ₂ CH ₂ O)2CH ₂ CF ₃
20	6-CN	Me	O	S(CH ₂ CH ₂ O)2CH ₂ CF ₃
21	6-MeO	Me	O	S(CH ₂ CH ₂ O)2CH ₂ CF ₃
22	6-COOEt	Me	O	S(CH ₂ CH ₂ O)2CH ₂ CF ₃
23	6-COOEt	Me	O	
24	H	CH ₂ OH	O	
25	H	CH ₂ OCOMe	O	
26	H	CH ₂ OMe	O	
27	6-COOH	Me	O	S(CH ₂ CH ₂ O)2CH ₂ CF ₃
28	6-COOH	Me	O	
29	7-COOH	Me	O	S(CH ₂ CH ₂ O)2CH ₂ CF ₃
30	8-COOH	Me	O	S(CH ₂ CH ₂ O)2CH ₂ CF ₃
31	H	H	O	S(CH ₂ CH ₂ O)2CH ₂ CF ₃

【0056】本発明の医薬は以下の製剤処方例により製剤することができる。製剤処方例における本発明の化合物(1)として、2-メチル-4-[(3-メチル-4-[[2-[[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エトキシ]-2-ピリジル)メトキシ]キノ

リン・2塩酸塩(実施例8の化合物)が例示される。

【0057】製剤処方例1

化合物(1) 20mgを含有する錠剤は以下の組成により調製される。

実施例8の化合物	20mg
コーンスターチ	15mg
乳糖	57mg
微結晶セルロース	25mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg

実施例8の化合物20部、乳糖57部、微結晶セルロース19部およびコーンスターチ4部とをよく混和したのち、コーンスターチ3部で製した結合剤とよく練合した。この練合物を16メッシュで篩過し、オープン中50℃で乾燥後、24メッシュで篩過する。ここに得た練合粉体とコーンスターチ8部、微結晶セルロース6部およびステアリン酸マグネシウム3部とをよく混合したのち、圧搾打錠して1錠当たり有効成分20mg含有の錠剤を得る。

【0058】製剤処方例2

実施例8の化合物1.0mgと塩化ナトリウム9.0mgを注射用水にて溶解し、濾過して発熱物質を除去し、濾液を無菌下にアンプルに移し、殺菌後、溶融密封する

(2) 化合物(I) 20mgを含有する以下の処方のカプセル剤

実施例8の化合物	20mg
コーンスターチ	30mg
乳糖	63mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg

計 120mg

製剤(1)および(2)を同時または分割して患者に投与することができる。

【0061】製剤処方例4

(1) オメプラゾール腸溶錠(オメプラゾン錠(商品

(3) 化合物(I) 20mgを含有する以下の処方のカプセル剤

実施例8の化合物	20mg
コーンスターチ	30mg
乳糖	63mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg

計 120mg

製剤(1)、(2)および(3)を同時または分割して患者に投与することができる。

【0062】製造処方例5

(1) オメプラゾール腸溶錠(オメプラゾン錠(商品

(3) 化合物(I) 20mgを含有する以下の処方のカプセル剤

実施例8の化合物	20mg
コーンスターチ	30mg
乳糖	63mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg

計 120mg

製剤(1)、(2)および(3)を同時または分割して患者に投与することができる。

【0063】これら本発明の一般式(I)の化合物およびその医薬上許容し得る塩の薬理作用は以下の方法により確かめられる。

【0064】実験例1: H. pylori に対する試験管内抗菌活性

計 120mg

ことにより有効成分1.0mg含有注射剤を得る。本発明の医薬は、2剤および新3剤併用療法にて使用することもでき、この場合、化合物(I)と抗潰瘍薬、または化合物(I)と抗潰瘍薬と抗生物質もしくは抗原虫薬が生体内に共存する期間があればよく、一剤に配合してもよいし、別個に製剤して同時または別々に患者に投与することができる。

【0059】本発明のキノリン系併用医薬は、例えば次のように処方される。

【0060】製剤処方例3

(1) オメプラゾール腸溶錠(オメプラゾン錠(商品名、吉富製薬(株)製)として入手可能である)

名、吉富製薬(株)製)として入手可能である)

(2) アモキシシリンカプセル(アモリンカプセル(商品名、武田薬品工業製)として入手可能である)

名、吉富製薬(株)製)として入手可能である)

(2) メトロニダゾール内服錠(フラジール内服錠(商品名、塩野義製薬(株)製)として入手可能である)

5%馬血清を用い、37℃微好気性条件下で72時間培養した臨床分離株(18株)をブルセラ・ブロスで希釈し、菌数約106個/mlの菌液を作製した。2倍希釈濃度系列の被検化合物を含有した寒天平板上に、マイクロプランタを使用して希釈菌液をスポット接種し、8%二酸化炭素下、37℃で3から4日間培養した後、最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。

【0065】その結果、本発明実施例8の化合物のMIC値は0.012 μ g/mlであり、特に、*H. pylori*に対して選択性の高い抗菌活性を示した。

【0066】

【発明の効果】以上の結果より、本発明の一般式(I)の化合物およびその医薬上許容し得る塩は、*H. Pylori*に代表されるヘリコバクター属の菌に対して選択的に抗菌活性を示すことからヘリコバクター菌に起因する胃

炎、胃潰瘍などの各種疾患の予防および治療に有効であると考えられる。すなわち、本発明の一般式(I)の化合物およびその医薬上許容し得る塩は、ヒトを含む哺乳動物に対して、ヘリコバクター属菌に起因する各種疾患の予防および治療、潰瘍の再燃再発防止、嘔吐の抑制、ノンアルコール性胃潰瘍(Non-ulcer dyspepsia)の予防および治療、腫瘍(胃癌など)の予防および治療に有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	タームコード(参考)
A 6 1 K 31/5377		A 6 1 K 31/535	6 0 6
C 0 7 D 401/14	2 1 3	C 0 7 D 401/14	2 1 3
413/14	2 1 3	413/14	2 1 3
(72) 発明者 木谷 裕之		(72) 発明者 三好 美恵	
福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉		福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉	
富製薬株式会社九州研究所内		富製薬株式会社九州研究所内	
(72) 発明者 櫻井 伸弘		Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB08 CC14 CC15	
福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉		CC54 DD12 EE01	
富製薬株式会社九州研究所内		4C086 AA02 AA03 BC28 BC30 BC73	
(72) 発明者 江原 秀二		GA07 GA08 GA09 NA05 NA14	
福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉		ZA66 ZB35	
富製薬株式会社九州研究所内			